

ÉTUDE CLINIQUE ET HÉMATOLOGIQUE DE 57 CAS D'ANÉMIES SIDÉROBLASTIQUES

THÈSE

présentée à la faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Walter C. VETSCH

de

Genève

Thèse No 3769

GENÈVE
Imprimerie POT
1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉTUDE CLINIQUE ET HÉMATOLOGIQUE DE 57 CAS D'ANÉMIES SIDÉROBLASTIQUES

THÈSE

présentée à la faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Walter C. VETSCH

de

Genève

Thèse No 3769

GENÈVE
Imprimerie POT
1979

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur P.A. Miescher, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 13 août 1979.

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse N° 3769



Ma profonde reconnaissance va au professeur Peter A. Miescher qui a bien voulu accepter de diriger cette thèse et qui, par ses conseils judicieux, m'a permis de mener à bien ce travail.

Mes remerciements vont également au docteur Paul Pugin qui m'a aidé dans l'élaboration de cette étude par une critique positive et son soutien constant.

À MA FEMME
À MES PARENTS

INTRODUCTION

Les anémies sidéroblastiques (AS) ne s'individualisent pas toujours aisément dans le cadre général des anémies. Les nombreuses dénominations rencontrées reflètent bien la diversité du tableau clinique et biologique. Elles sont en effet décrites sous les noms d'anémie chronique réfractaire sidéroblastique (15), d'anémie sidéroachrestique (99), d'anémie réfractaire normoblastique (30,82), d'anémie réfractaire sidéroblastique (5), ou d'anémie sidéroblastique (6). Elles se caractérisent essentiellement par une double population érythrocytaire sur le frottis périphérique, par une hyperplasie érythroïde de la moelle avec érythropoïèse inefficace, par une augmentation du turn-over plasmatique du fer et surtout par la présence pathognomonique de ring sidéroblastes (76).

Ces érythroblastes sont des cellules pathologiques, qui contiennent des quantités anormalement élevées de fer non hémique, localisé principalement dans les mitochondries, comme l'ont montré les études au microscope électronique, ce qui explique la disposition en couronne autour du noyau (11,12,32,44,75).

Le terme de sidéroblaste désigne par contre un érythroblaste normal, contenant une ou plusieurs inclusions cytoplasmiques, qui sont des amas de ferritine (21). Ils représentent 30 à 50 % des érythroblastes chez un sujet sain. Quant au sidérocyte, c'est un érythrocyte contenant de fins granules de fer (21,64). Au niveau médullaire, 0 à 3 % des érythrocytes sont des sidérocytes. On ne les rencontre que très rarement dans le sang périphérique, sauf après une splénectomie ou lors de surcharge massive en fer.

De nombreuses classifications des AS ont été proposées (53,65). On peut distinguer un premier groupe qui nous semble particulièrement important: celui de l'AS primaire, ou idiopathique, qui se rencontre principalement chez le sujet âgé. Le deuxième groupe est celui de l'AS secondaire, à des médicaments, à des toxiques ou à des affections diverses, hématologiques ou non. L'alcool est très fréquemment impliqué dans ce type d'AS.

Citons enfin l'AS héréditaire, affection très rare, liée au sexe (69,72,100). Les études portant sur un grand nombre de patients souffrant d'AS sont peu nombreuses (5,32,40,65). Le but de ce travail, fondé sur une étude partiellement rétrospective de 57 cas, est de préciser la fréquence actuelle de cette affection, d'en définir les critères diagnostiques et nosologiques, de juger de l'évolution et des résultats du traitement.

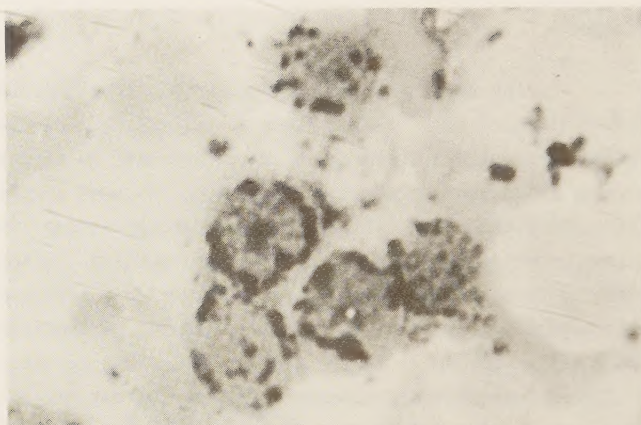


Fig.1 Ring sidéroblastes dans la moelle d'un cas d'AS primaire. Coloration au bleu de Prusse.

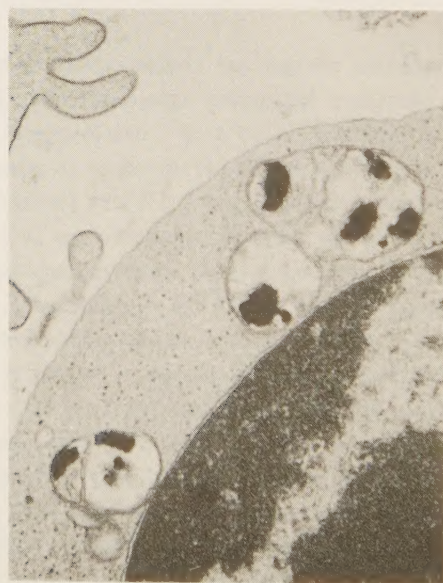


Fig.2 Micelles de fer entre les crêtes de mitochondries déformées, en position périnucléaire. Microscopie électronique du même patient (Prof. G. Gabbiani, Institut de Pathologie)

Tabl.1 CLASSIFICATION DES ANEMIES SIDEROBLASTIQUES

I. ANEMIES SIDEROBLASTIQUES PRIMAIRES ACQUISES (IDIOPATHIQUES)

II. ANEMIES SIDEROBLASTIQUES SECONDAIRES

1) Médicaments antituberculeux :

- Isoniazide (27,29,46,47,53,59)
- Pyrazinamide (28,46)
- Cylosérine (46)

2) Autres médicaments:

- Chloramphénicol (7,8,37,43,88)
- Azathioprine (29)

3) Ethanol (2,35,51,52,57,59,70,73,84)

4) Plomb (9,13,29,39,41)

5) Affections diverses:

- leucémies (23,80)
- myélofibrose (19,40,53)
- anémies hémolytiques (24,81)
- lymphomes (19,53,98)
- myélome (40,42,62,98)
- carcinomes (36,40)
- affections inflammatoires chroniques (19,40,76)
- infections (1,19,92)
- maladie de Biermer (4,19,40)
- porphyrie cutanée tardive (43)

III. ANEMIES SIDEROBLASTIQUES HEREDITAIRES

PATIENTS ET METHODES

Cette étude rassemble 57 cas d'AS répartis en 23 formes primaires et 34 secondaires (tableau 2), observés entre janvier 1974 et décembre 1978 et sélectionnés selon les critères mentionnés au tableau 3. Durant cette période, la Division d'Hématologie a effectué 2250 consultations pour l'ensemble de l'Hôpital Cantonal et l'Hôpital de Gériatrie de Genève. Les comptages hématologiques ont été réalisés avec un Coulter Counter. Les frottis sanguins et médullaires ont été colorés selon Wright. Une coloration du fer par le bleu de Prusse a été faite systématiquement sur tous les prélèvements de moelle.

Le dosage du fer sérique a été pratiqué selon Lauber (67) avec des valeurs normales de 0,85-1,25 mg/l et la transferrine par une méthode d'immuno-précipitation d'après Ritchie modifié (87), valeurs normales: 2,2-4,1 g/l. Un ring sidéroblaste est défini comme un érythroblaste contenant cinq granules de fer ou plus, s'étendant sur au moins un tiers de la circonférence du noyau (65). Leur nombre est exprimé en pourcent de 300 érythroblastes. Les cas présentant moins de 3 % de ring sidéroblastes ont été préalablement écartés.

Les dosages de la vitamine B12 et de l'acide folique ont été pratiqués selon Lau (66) et Dunn (34) respectivement. Les valeurs normales sont de 200-900 ng/l pour la vitamine B12 et de 4-20 ng/l pour l'acide folique. La ferritine sérique a été mesurée avec le kit "Gamma Dab 1¹²⁵ Ferritin" de Clinical Assay, les valeurs normales variant entre 10-300 ng/ml.

L'étude cytogénétique a été réalisée à partir d'un échantillon de moelle et traité selon une variante de la technique directe de Tjio et Whang (97). Le marquage en bandes G a été pratiqué selon la technique de la trypsine de Seabright (93).

Pour l'examen en microscopie électronique, les grumeaux de moelle ont été fixés dans la glutaraldéhyde à 3 % dans un tampon cacodylate pH 7,4, post-fixés dans le tétroxyde d'osmium à 1 % en tampon collidine, déshydratés dans l'alcool, inclus dans l'Epon 812 et examinés au microscope électronique Philips 300.

Tabl.2 REPARTITION DES CAS

NOMBRE DE PATIENTS	TYPE D'ANEMIE	% DE RING SIDEROBLASTES
23	primaire	35
13	secondaire à l'éthylisme	39
6	secondaire à l'isoniazide (1cas) au plomb (2) à la chloromycétine (3)	9
15	secondaire: busulfan (3), anémies hémolytiques (2), tuberculose (2), myélofibrose (2), lymphomes (2), hyperthyroïdie (1), hépatite (1), état septique (1), maladie de Biermer (1).	20

Tabl.3 CRITERES DE DIAGNOSTIC DES ANEMIES SIDEROBLASTIQUES

- Dimorphisme érythrocytaire sur le frottis sanguin
- Hyperplasie érythroïde médullaire
- Présence de RING SIDEROBLASTES
- Augmentation des réserves de fer médullaires
- Augmentation du taux sérique de la ferritine

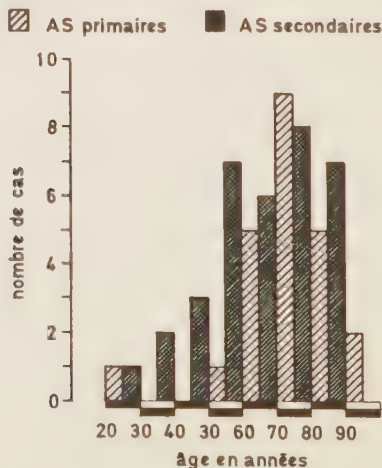
RESULTATS

Le tableau 4 résume les valeurs hématologiques et biologiques obtenues chez nos 57 patients.

Le nombre de femmes est pratiquement égal à celui des hommes pour les AS primaires, alors qu'il y a une prédominance de femmes dans le groupe des AS secondaires. L'âge est une caractéristique importante de ce type d'anémie: seuls deux patients ont moins de 60 ans dans le groupe des AS primaires. La distribution de l'âge est plus dispersée dans les formes secondaires, mais l'âge moyen reste élevé, l'affection ne se manifestant en général qu'à partir de la sixième décade (fig.3). Les AS primaires semblent survenir plus tardivement (74,4 ans) que les AS secondaires (65,1 ans). Une splénomégalie a été trouvée chez huit patients ayant une AS primaire (34 % des cas) et chez neuf patients ayant une forme secondaire (26 %). Kushner ayant réuni 61 patients, signale également la présence d'une splénomégalie chez 38 % des malades (65 %).

L'importance de l'anémie est comparable dans les deux groupes. Les valeurs de réticulocytes sont normales ou basses si l'on écarte les patients souffrant simultanément d'anémie hémolytique ou d'hémorragie. Quatorze patients présentent une leucopénie à moins de 4000/mm³, le plus souvent au dépend des neutrophiles. Une thrombopénie (moins de 140.000 plaquettes/mm³) fut observée dans 20 cas, alors qu'un patient présenta pendant toute son évolution une thrombocytose à plus de 800.000 plaquettes/mm³.

FIG.3 REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE



Tabl.4 MOYENNES DES RESULTATS *

	<u>AS PRIMAIRES</u>	<u>AS SECONDAIRES</u>
Age (ans)	74,4 $\pm$ 13,9	65,1 $\pm$ 13,6
Hémoglobine (g%)	9,0 $\pm$ 2,1	9,2 $\pm$ 2,6
Réticulocytes (5-15 ‰)	13 $\pm$ 9	22 $\pm$ 20
Leucocytes (4000-11.000/mm3)	5750 $\pm$ 3650	6300 $\pm$ 2780
Thrombocytes (140000-350000/mm3)	267.000 $\pm$ 248.000	188.000 $\pm$ 110.000
Fer sérique (0,85-1,25 mg/l)	1,16 $\pm$ 0,58	1,06 $\pm$ 0,45
Transferrine (2,2 -4,1 g/l)	2,39 $\pm$ 0,76	2,47 $\pm$ 0,69
Acide folique (4-20 ng/l)	6,1 $\pm$ 6,5	4,69 $\pm$ 3,37
Vitamine B12 (200-900 ng/l)	676 $\pm$ 286	821 $\pm$ 441
Ring sidéroblastes (%)	35 $\pm$ 23	25 $\pm$ 23

* moyenne arithmétique et écart-type.

Nous constatons que contrairement aux valeurs rapportées par d'autres auteurs (65,95), le taux de fer sérique n'est anormalement élevé que chez 35% de nos patients .

L'acide folique et la vitamine B12 n'ont pas été dosés chez tous les patients, mais les résultats obtenus montrent néanmoins des valeurs normales de vitamine B12, alors que l'acide folique est abaissé (moins de 3ng/l) chez 16 patients sur 46.

La moelle osseuse présente de manière pratiquement constante une hyperplasie érythroïde:seuls quatre patients ont un rapport M/E normal à 3/1. Une tendance macroblastique se retrouve fréquemment dans les deux groupes, mais elle est plus marquée dans les AS secondaires. Des formes dysérythropoïétiques, à deux noyaux ou plus, sont très souvent observées.

Dans tous les cas, les réserves de fer médullaires, mises en évidence par la coloration du bleu de Prusse, sont augmentées.

Le nombre de ring sidéroblastes varie entre 3 et 88 %. Les valeurs moyennes montrent un pourcentage plus élevé dans les AS primaires (35,7%) que dans les AS secondaires (25,5%). Cependant si l'on ne considère que les patients éthyliques, le nombre de ring sidéroblastes s'élève alors à 39%, celui des autres AS secondaires s'abaissant à 17%.

La ferritine a été dosée chez 11 malades (tableau 5). Tous sans exception présentent des taux excessivement élevés, comparables à ceux de patients souffrant d'hémochromatose.

Le patient L.M. 1892, a fait l'objet d'un examen chromosomique. Il est suivi depuis sept ans pour une AS primaire qui évoluera rapidement en thrombocytose essentielle et nécessitera un traitement de Melphalan entraînant une normalisation de la valeur des thrombocytes.

Un caryotype pratiqué six ans après le début de l'affection révèle la présence d'une mosaïque composée de deux lignées cellulaires: la première (25% des mitoses) est normale, la seconde (75% des mitoses) montre une délétion du bras long d'un chromosome 20 (figure 4).

Cette anomalie, déjà rapportée dans une AS primaire (26) a également été décrite dans la polycythemia vera (86).

Un second caryotype, réalisé chez une patiente de 61 ans souffrant d'une AS secondaire, s'est révélé normal.

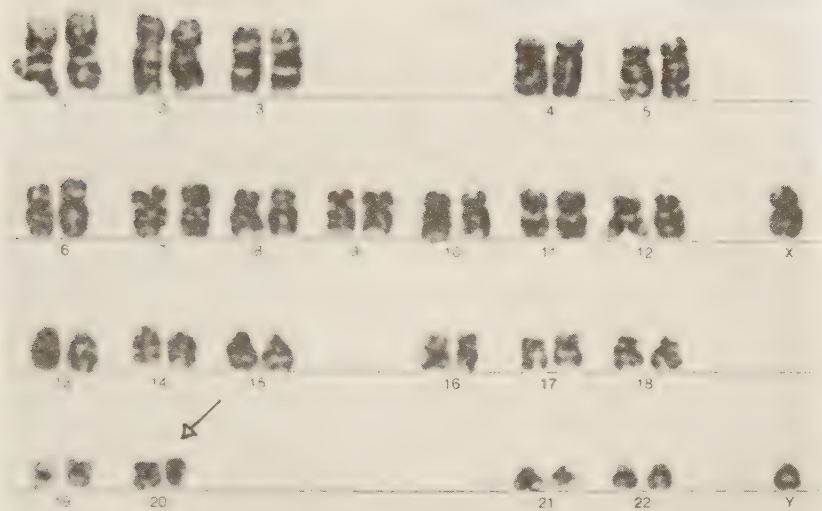


Fig.4 Patient de 86 ans souffrant d'une AS primaire.
 Caryotype d'une cellule médullaire, 46,XY,20 q-
 délétion du bras long d'un chromosome 20.
 Institut universitaire de Génétique Médicale
 (Mme C.Cabrol)

Tabl.5 DOSAGE DE LA FERRITINE (valeurs normales:10-300 ng/ml)1) Patients non transfusés

1) L.M.	AS 1	1580 ng/ml
2) J.M.V.	AS 11	3000 ng/ml
3) R.R.	AS 11	2500 ng/ml
4) L.M.	AS 1	1200 ng/ml

2) Patients transfusés

			Flacons reçus
1) L.M.	AS 1	840 ng/ml	18
2) A.B.	AS 11	920 ng/ml	14
3) H.C.	AS 11	6800 ng/ml	16
4) J.C.	AS 1	980 ng/ml	26
5) J.H.	AS 11	680 ng/ml	28
6) B.S.	AS 11	2190 ng/ml	7
7) J.A.P	AS 1	1350 ng/ml	17

DISCUSSION1) INCIDENCE

Durant une période de cinq ans,nous avons réuni 57 cas d'AS,la moitié des patients ayant été observés durant les deux dernières années de l'étude.Cette affection,si elle reste peu fréquente,n'est donc certainement pas rare.Sa fréquence tend probablement à augmenter actuellement avec l'accroissement de la population gériatrique.

Aucune AS héréditaire n'a été observée,ce qui confirme bien la rareté de cette entité,aucun nouveau cas n'ayant d'ailleurs été décrit,à notre connaissance,depuis 1970 (100).

2) DIAGNOSTIC

Les symptômes et les signes cliniques n'orientent pas d'emblée vers le diagnostic. Un patient souffrant d'une AS primaire présentera les signes d'une anémie chronique, alors que l'anémie secondaire sera le plus souvent découverte fortuitement lors d'une hospitalisation pour un autre motif. Des signes évidents de carence en vitamine B6 (glossite, chéilite) n'ont pas été constatés chez nos malades.

La splénomégalie, accompagnée ou non d'une hépatomégalie, est toujours modérée (65) et probablement liée à la surcharge en fer (103) ou à la pathologie de base dans les AS secondaires.

L'anémie est d'intensité modérée, atteignant des valeurs comparables à celles obtenues lors d'une anémie hypoproliférative par exemple. Cependant dans 11 cas, où l'anémie ne fut probablement mise en évidence que tardivement, l'hémoglobine était inférieure à 7 g%.

Une neutropénie (14 cas dans cette série) ou une thrombopénie (20 cas) peuvent être observées au moment du diagnostic ou en cours d'évolution, sans que toutefois elles entraînent des complications infectieuses ou hémorragiques (10, 65, 103).

Le diagnostic d'AS, essentiellement descriptif, est fondé sur la présence pratiquement pathognomonique de ring sidéroblastes dans la moelle.

Cependant, dans de nombreux cas, le diagnostic peut déjà être suspecté en examinant le frottis sanguin qui montre une double population érythrocytaire: la majorité des cellules sont normocytaires normochromes, une minorité étant microcytaires hypochromes. Cette caractéristique morphologique s'applique plus particulièrement au type primaire.

Une poikilocytose peut être observée, mais elle est rarement importante (30). Lorsqu'on pratique une coloration du fer sur le frottis périphérique, les érythroblastes que l'on peut rencontrer sont le plus souvent des ring sidéroblastes.

L'examen de la moelle, décisif dans ces cas, montre de manière pratiquement constante une hyperplasie érythroïde ainsi qu'une augmentation des réserves en fer. Le diagnostic peut être rendu difficile, voire impossible, lorsqu'une spoliation sanguine entraîne une déplétion du fer médullaire et la disparition des ring sidéroblastes (85).

Des changements macroblastiques et dysérythropoïétiques sont fréquemment observés.

Les ring sidéroblastes, en nombre très variable, sont trouvés dans les érythroblastes à tous les stades de la maturation dans les formes primaires et secondaires à l'alcool, alors que dans les autres formes secondaires, ils se trouvent surtout dans les érythroblastes polychromatophiles.

Le fer sérique est normal ou élevé (10,30,40,52,65). Dans cette étude, la grande majorité des patients ont des valeurs normales de fer sérique et nous attribuons une plus grande importance diagnostique à la saturation de la transferrine qui est anormalement élevée (80 à 90 %).

La phosphatase alcaline leucocytaire (PAL) est abaissée dans plus de la moitié des cas (12,48,65,99).

Des aberrations chromosomiques dans les AS I ont déjà été décrites pour la première fois en 1966 (45,90) et de nombreux auteurs en ont confirmé l'existence ultérieurement. Bien que divers types de modifications chromosomiques aient été observées, aucun marqueur génétique spécifique de l'affection n'a toutefois pu être mis en évidence.

Les anomalies caryotypiques rapportées concernent surtout le groupe C (14,25,33,50,61,71,83) et il est intéressant de constater que des perturbations chromosomiques de ce même groupe sont également connues dans de nombreux syndromes myéloprolifératifs telles la leucémie myéloïde chronique (89), la thrombocytose essentielle (90), la myélofibrose (60), la maladie de Vaquez (58) et l'érythroleucémie (22,49).

3) PHYSIOPATHOLOGIE

L'hétérogénéité des AS relève certainement de la multiplicité des mécanismes physiopathologiques impliqués. Un dérèglement de la synthèse de l'hème est une anomalie constante dans les divers types d'AS et peut se situer à différents niveaux (18,63).

Les résultats thérapeutiques obtenus par l'administration de doses pharmacologiques de pyridoxine (68,55,56) parlent en faveur d'un bloc métabolique. Récemment une correction partielle de l'anémie a été obtenue par l'injection de pyridoxal 5 phosphate, forme active de la pyridoxine (53,74). Des observations rapportant des taux abaissés de pyridoxal 5 phosphate (96,54) et une diminution de l'activité de l'ALA synthétase (3,17) renforcent l'hypothèse d'un trouble du métabolisme de la pyridoxine.

Certaines observations suggèrent que l'accumulation de fer elle-même contribuerait à la perturbation de la synthèse de l'hème. On peut en effet

diminuer in vitro l'activité de l'ALA synthétase en augmentant la concentration de fer (16). D'une manière plus générale, on sait que toute accumulation excessive de fer intracellulaire est toxique.

Dans les AS secondaires, il est le plus souvent possible d'analyser l'action du facteur déclenchant sur la synthèse de l'hème. De nombreux médicaments ou substances toxiques inhibent l'ALA synthétase. Ce sont en particulier l'isoniazide (46,38), le chloramphénicol (88) et le plomb (9).

L'alcool entraîne une diminution de l'hème synthétase (77) et surtout de l'ALA synthétase (59). On peut cependant suspecter qu'il existe chez l'alcoolique une prédisposition constitutionnelle. En effet l'alcool est consommé de manière universelle et seul un pourcentage très restreint d'éthyliques vont développer une AS. L'alcool pourrait révéler et aggraver une anomalie préexistante au niveau de la synthèse de l'hème.

De même la présence d'une mutation somatique pourrait expliquer dans les cas d'AS primaire, le développement d'un trouble métabolique apparaissant tard dans la vie. De plus, toute mutation augmentant la probabilité de survenue d'un second dérèglement génétique, on peut ainsi mieux comprendre le développement d'une hémopathie maligne dans l'évolution d'une AS. Les observations de la littérature rapportant 8 % de transformation leucémique (65) et de notre étude (13 %) renforcent cette hypothèse.

4) EVOLUTION

Depuis le premier rapport de Björkman (15) de nombreux travaux ont été publiés sur les AS, mais la question de savoir si elles doivent être considérées comme un état pré-leucémique n'est pas résolue (31, 29). Les transformations malignes peuvent se produire vers une leucémie myéloblastique aiguë (91, 94), une leucémie myélomonoblastique (62), une myélofibrose (53) ou une aplasie médullaire (20). Lorsqu'une rémission complète est obtenue par la chimiothérapie, on peut constater la disparition des ring sidéroblastes (94).

Dans notre série, trois patients ayant une AS primaire ont rapidement évolué vers un syndrome myéloprolifératif (deux leucémies myéloblastiques aiguës et une thrombocytose essentielle). Une myélofibrose a été mise en évidence à l'autopsie chez un autre patient.

Aucune AS primaire n'a répondu à un traitement vitaminique alors que la suppression de l'agent incriminé dans les cas d'AS secondaires est rapidement suivie de la disparition des ring sidéroblastes puis de la correction de l'anémie.

Un essai de traitement par le pyridoxal 5 phosphate chez un patient n'a pas entraîné de correction significative de l'anémie.

5) CONCLUSION

Les AS si elles restent peu fréquentes, ne sont certainement pas rares. Les perturbations à des niveaux multiples de la synthèse de l'hème sont responsables de l'hétérogénéité de l'affection. Seule une coloration systématique des réserves en fer lors de chaque examen de la moelle, permet d'affirmer le diagnostic. Il ressort en effet de notre étude que ni les manifestations cliniques, ni les données biologiques, particulièrement le taux de fer sérique, n'orientent d'emblée vers une AS. Le nombre de ring sidéroblastes ne permet pas de trancher entre une AS primaire ou secondaire.

Les valeurs de ferritine sont excessivement élevées, concordant avec l'augmentation des réserves en fer et les mécanismes physiopathologiques suspectés. Cependant, des études portant sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour attribuer une valeur diagnostique fiable à ce paramètre biologique.

L'évolution des AS secondaires est le plus souvent favorable, l'anémie se corrigeant avec l'élimination de l'agent incriminé. Aucune de nos AS primaire n'a répondu à un traitement vitaminique et trois patients ont évolué vers un syndrome myéloprolifératif.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abrahamson JR, Edgington TS: Sideroblastic anemia associated with cytogenetic aberrations of bone marrow cells. *Am J Clin Path* 57:348-351 1972
2. Ali MAM, Sweeney G: Erythrocyte coproporphyrin and protoporphyrin in ethanol-induced sideroblastic erythropoiesis. *Blood* 43:291-295 1974
3. Aoki Y, Urata G, Takaku F: Measurement of d-aminolevulinic acid synthetase activity in human erythroblasts. *J Clin Invest* 53:1326-1334 1974
4. Bagnall WE, Fairman MJ: Sideroblastic and megaloblastic change. *Post Graduate Medical Journal* 52:241-242 1976
5. Barry WE, Day HJ: Refractory sideroblastic anemia: clinical and hematological study of ten cases. *Ann Int Med* 61:1029-1044 1964
6. Bateman CJT, Mollin DL: Sideroblastic anemia. *Brit J Hosp Med* 371-379 1970
7. Beck EA: Chloramphenicol- und Thiamphenicol-schäden des Bluts. *Schweiz Med Wschr* 105:1078-1080 1975
8. Beck EA, Ziegler G, Schmid S, Lüdin L: Reversible sideroblastic anemia caused by chloramphenicol. *Acta Haemat* 38:1-10 1967
9. Berk PD, Tschudy DP, Berlin NI: Hematological and biochemical studies in a case of lead poisoning. *Am J Med* 48:137-144 1970
10. Bernard J, Najean Y, Tanzer J: Les anémies normochromes sideroblastiques primitives. *Nlle Rev Franç Hémat* 3:723-748 1963
11. Bessis M, Breton-Gorius J: Différences entre sidéroblastes normaux et pathologiques. Etude au microscope électronique. *Nlle Rev Franç Hémat* 2:629-634 1962
12. Bessis M, Dreyfus B, Sultan C: Etude au microscope électronique de onze cas d'anémies réfractaires avec enzymopathies multiples. *Nlle Rev Franç Hémat* 9:87-104 1969
13. Bessis M, Jensen WN: Sideroblastic anemia, mitochondria and erythroblastic iron. *Brit J Haematol* 11:49-51 1965
14. Bitran J, Golomb HM, Rowley J: Idiopathic acquired sideroblastic anemia: banded chromosome analysis in six patients. *Acta Haemat* 57:15-23 1977
15. Björkman SE: Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow. A study of four cases. *Blood* XI:250-259 1956
16. Bottomley SS: Characterization and measurement of heme synthetase in normal human bone marrow. *Blood* 31:314-322 1968
17. Bottomley SS, Tanaka M, Self J: d-aminolevulinic acid synthetase activity in normal human bone marrow and in patients with idiopathic sideroblastic anemia. *Enzyme* 16:138-145 1973

18. Bottomley SS: Porphyrin and iron metabolism in sideroblastic anemia. *Sem Hematol* 14:169-185 1977
19. Bowman WD: Abnormal "ringed" sideroblasts in various hematologic and non-hematologic disorders. *Blood* 18:662-671 1961
20. Brittin GM, Stohlman F, Tanaka Y: A primary sideroblastic anemia terminating in bone marrow aplasia. *Am J Clin Path* 50:467-477 1968
21. Cartwright GE, Deiss A: Sideroblasts, siderocytes and sideroblastic anemia. *N Engl J Med* 292:185-193 1975
22. Castoldi G, Yam L, Crosby WH: Chromosomal studies in erythroleukemia and chronic erythremic myelosis. *Blood* 31:202-215 1968
23. Catovsky D, Shaw MT, Dacie JV: Sideroblastic anemia and its association with leukemia and myelomatosis: a report of five cases. *Brit J Haematol* 20:385-393 1971
24. Celada A, Farquet JJ, Müller AF: Refractory sideroblastic anemia secondary to autoimmune hemolytic anemia. *Acta Haemat* 58:213-216 1977
25. De La Chapelle A, Schröder J, Vuopo P: 8 trisomy in the bone marrow. Report of two cases. *Clin Genet* 3:470-476 1972
26. Cohen MM, Ariel Y, Dagan J: Chromosome deletion (46,XY 20q-) in sideroblastic anemia. *Israel J Med Sci* 10:1393-1396 1974
27. Mc Curdy P, Donohoe RF: Pyridoxine-responsive anemia conditioned by isonicotinic acid hydrazide. *Blood* 27:352-362 1966
28. Mc Curdy P, Donohoe RF, Magovern M: Reversible sideroblastic anemia caused by pyrazinoic acid (Pyrazinamide^R). *Ann Int Med* 64:1280-1284 1966
29. Dacie JV, Mollin DL: Siderocytes, sideroblasts and sideroblastic anemia. *Acta Med Scand* 445:237-248 1966
30. Dacie JV, Smith MD, Mollin DL: Refractory normoblastic anemia: a clinical and hematological study of seven cases. *Brit J Haematol* 5:56-82 1959
31. Dameshek W: Sideroblastic anemia: is this a malignancy? *Brit J Haematol* 11:52-58 1965
32. Djaldetti MD, Bessler H, Fishman P: Clinical and ultrastructural observations in primary sideroblastic anemia. *Nile Rev Franç hémat* 15:637-648 1975
33. Dor JF, Mattéi JF, Mongin M: Anémie sidéroblastique idiopathique acquise. Trois cas avec le même chromosome marqueur supplémentaire (47,Mar +). *Path Biol* 25:89-83 1977
34. Dunn RT, Foster LB: Radioassay of serum folate. *Clin Chem* 19:1101-1105 1973

35. Eichner ER, Hillman RS: The evolution of anemia in alcoholic patients. *Am J Med* 50:218-232 1971
36. Farreras-Valenti P, Rozman C, Woessner S: Anémies réfractaires sidérolastiques préneoplasiques. *Nlle Rev Franç Hémat* 4:519-522 1964
37. Firkin FC: Mitochondrial lesions in reversible erythropoietic depression due to chloramphenicol. *J Clin Invest* 51:2085-2092 1972
38. Franco RS, Hogg JW, Martelo OJ: The effect of INH inhibited heme synthesis on globin synthesis. *J Lab Clin Med* 93:679-686 1979
39. Fromke VL, Yoshioka Lee M, Watson CJ: Porphyrin metabolism during Versenate^R therapy in lead poisoning. *Ann Int Med* 70:1007-1012 1969
40. Mac Gibbon BH, Mollin DL: Sideroblastic anemia in man: observations on seventy cases. *Brit J Haematol* 11:59-65 1965
41. Goldberg A: Lead poisoning as a disorder of heme synthesis. *Sem Hemat* 5:424-461 1968
42. Gonzalez F, Trujillo JM, Alexanian R: Acute leukemia in multiple myeloma. *Ann Int Med* 86:440-443 1977
43. Goodman JR, Hall SG: Accumulation of iron in mitochondria of erythroblasts. *Brit J Haematol* 13:335-340 1967
44. Grasso JA, Hines JD: A comparative electron microscopic study of refractory and alcoholic sideroblastic anemia. *Brit J Haematol* 17:35-44 1969
45. de Grouchy J, de Nava J, Bousser J: Analyse chromosomique dans l'anémie sidérolastique idiopathique acquise. *Nlle Rev Franç Hémat* 6:367-388 1966
46. Haden HT: Pyridoxine-responsive sideroblastic anemia due to antituberculous drugs. *Arch Int Med* 120:602-606 1967
47. Harriss EB, Mac Gibbon BH, Mollin DL: Experimental sideroblastic anemia. *Brit J Haematol* 11:99-106 1965
48. Hayhoe FG, Quaglini D: Refractory sideroblastic anemia and erythraemic myelosis: possible relationship and cytochemical observations. *Brit J Haematol* 6:381-387 1960
49. Heath CW, Bennett JM, Wiernick PH: Cytogenetic findings in erythroleukemia. *Blood* 33:453-467 1969
50. Hellström K, Tiepolo L et coll.: An extra C chromosome and various metabolic abnormalities in the bone marrow from a patient with refractory sideroblastic anemia. *Scand J Haemat* 8:293-306 1971
51. Hines JD: Reversible megaloblastic and sideroblastic marrow abnormalities in alcoholic patients. *Brit J Haematol* 16:87-101 1969

52. Hines JD, Cowan DH: Studies on the pathogenesis of alcohol-induced sideroblastic bone marrow abnormalities. *New Engl J Med* 283:441-446 1970
53. Hines JD, Grasso JA: The sideroblastic anemias. *Sem Hemat* 17:86-105 1970
54. Hines JD, Love D: Abnormal vitamin B6 metabolism in sideroblastic anemia: effect of pyridoxal phosphate therapy. *Clin Res* 23:403A 1975
55. Horrigan DL: Pyridoxine-responsive anemia: influence of tryptophan on pyridoxine responsiveness. *Blood* 42:187-193 1973
56. Horrigan DL, Harriss JW: Pyridoxine-responsive anemia: analysis of 62 cases. *Adv Intern Med* 12:103-174 1964
57. Hourihane D, Weir DG: Suppression of erythropoiesis by alcohol. *Brit Med J* 1:86-89 1970
58. Hsu LYF, Alter A, Hirschhorn K: Trisomy 8 in bone marrow cells of patients with polycythemia vera and myelogenous leukemia. *Clin Genet* 6:258-264 1974
59. Ibrahim NG, Spieler PJ, Freedman ML: Ethanol inhibition of rabbit reticulocyte haem at the level of d-aminolaevulinic acid synthetase. *Brit J Haematol* 41:235-243 1979
60. Jensen MK, Philip P: Cytogenetic studies in haematological disorders which may terminate in acute leukemia. *Acta Med Scand* 193:353-357 1973
61. Jonasson J, Gahrton G, Zech L: Trisomy 8 in acute myeloblastic leukemia and sideroachrestic anemia. *Blood* 43:557-563 1974
62. Khaleeli M, Keane WM, Lee GR: Sideroblastic anemia in multiple myeloma: a preleukemic change. *Blood* 41:17-25 1973
63. Konopka L, Hoffbrand AV: Haem synthesis in sideroblastic anemia. *Brit J Haematol* 42:73-83 1979
64. Kurth D, Deiss A, Cartwright GE: Circulating siderocytes in human subjects. *Blood* 34:754-764 1969
65. Kushner JP, Lee GR, Wintrobe MM, Cartwright GE: Idiopathic refractory sideroblastic anemia. Clinical and laboratory investigation of 17 patients and review of the literature. *Medicine* 50:139-159 1971
66. Lau KS, Gottlieb CW, Wassermann LR, Herbert V: Measurement of serum vitamin B12 level using radioisotope dilution and coated charcoal. *Blood* 26:202-214 1965
67. Lauber K: Bestimmung von Serumeisen und Eisenbindungskapazität ohne Entweisung. *Zschr Klin Chemie* 3:96 1965
68. Lee GR, Cartwright GE, Wintrobe MM: The response of free erythrocyte protoporphyrin to pyridoxine therapy in a patient with sideroblastic anemia. *Blood* 27:557-567 1966

69. Lee GR, Mac Diarmid WD, Cartwright GE, Wintrobe MM: Hereditary, X-linked sideroachrestic anemia. The isolation of two erythrocyte populations differing in Xg^a blood type and porphyrin content. *Blood* 32:59-70 1968
70. Lindenbaum J, Lieber C: Hematologic effects of alcohol in man in the absence of nutritional deficiency. *New Engl J Med* 281:333-338 1969
71. Lisker R, Cobo de Guttierrez A, Velasquez-Ferrari M: Longitudinal bone marrow chromosome studies in potential leukemic myeloid disorders. *Cancer (Philad)* 31:509-515 1973
72. Losowsky MS, Hall R: Hereditary sideroblastic anemia. *Brit J Haematol* 11:70-85 1965
73. Lumeng L, Li T: Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse. *J Clin Invest* 53:693-704 1974
74. Mason DY, Emerson PM: Primary acquired sideroblastic anemia: response to treatment with pyridoxal-5-phosphate. *Brit Med J* 1:389-390 1973
75. Miescher A, Ritschard J, Miescher PA: Sideroblastic anemia and inclusion bodies. Microscopic and ultrastructural studies. *Schweiz med Wschr* 100:1981-1982 1970
76. Mollin DL: Introduction: sideroblasts and sideroblastic anemia. *Brit J Haematol* 11:41-48 1965
77. Moore MR: The effects of ethanol on heme biosynthesis. in *International Symposium on Alcohol and Aldehyde Metabolizing Systems*. New York Acad 543 1974
78. Morrow JJ, Urata G: The effect of lead and ferrous and ferric iron on d-aminolaevulinic acid synthetase. *Clin Sci* 37:533-538 1969
79. Morse BS, Giuliani D, Nussbaum M: Abnormal erythroid maturation in mice induced by isoniazid. *Blood* 46:625-629 1975
80. Papayannis AG, Stathakis NE, Gardikas G et coll: Primary acquired sideroblastic anemia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Brit J Haematol* 28:125-129 1974
81. Petz LD, Goodman JR: Ringed sideroblasts and intramitochondrial iron in cases of mechanical hemolytic anemia. *Ann Int Med* 64:635-643 1966
82. Petz LD, Goodman JR, Hall G, Fink DJ: Refractory normoblastic "sideroblastic" anemia: clinical and electron microscopic observations. *Am J Clin Path* 45:581-599 1966
83. Penchas S, Cohen MM et coll: Pyridoxal-5-phosphate resistant sideroblastic anemia with trisomy 8 mosaicism in the bone marrow. *Acta Haemat* 57:354-358 1977
84. Pierce HI, Mac Guffin R, Hillman RS: Clinical studies in alcoholic sideroblastosis. *Arch Int Med* 136:283-289 1976

85. Popescu ER, Fitzgerald ME, Martelo OJ: Primary sideroblastic anemia masked by bleeding. *Folia Haematol, Leipzig* 105:255-259 1978
86. Reeves BR, Lobb DS, Lawler SD: Identity of an abnormal F group chromosomes associated with polycythemia vera. *Humangenetik* 14:159-161 1972
87. Ritchie A: A simple direct and sensitive technique for measurement of specific protein in dilution solution. *J Lab Clin Med* 70:512 1967
88. Rosenberg A, Marcus O: Effect of chloramphenicol on reticulocytes d-aminolaevulinic acid synthetase in rabbits. *Brit J Haematol* 26:79-83 1974
89. Rowley JD: Chromosomal patterns in myelocytic leukemia. *New Engl J Med* 289:220-221 1973
90. Rowley JD, Blaisdell RK, Jacobson LO: Chromosome studies in preleukemia. Aneuploidy of group C chromosomes in three patients. *Blood* 27:782-799 1966
91. Saarni MI, Linman JW: Preleukemia: the hematologic syndrome preceding acute leukemia. *Am J Med* 55:38-48 1973
92. Schreiber Z, Schwartz J, Joseph A: Reversible sideroblastic anemia in the course of bacterial infection. *Blood* 38:837 1971
93. Seabright M: A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* II:971-972 1971
94. Shaw MT, Foadi M: The disappearance of ring sideroblasts in myeloblastic leukemia in remission. *Scand J Haemat* 8:177-179 1971
95. Sullivan AS, Weintraub LR: Sideroblastic anemias: an approach to diagnosis and management. *Med Clin NA* 57:332-342 1973
96. Tanaka M, Bottomley S: d-aminolevulinic acid synthetase activity in experimental sideroblastic anemia. *Blood* 42:1018 1973
97. Tjio JH, Whang J: Chromosome preparations of bone marrow cells without prior in vitro culture or in vivo colchicine administration. *Stain Techn* 37:17-20 1962
98. Tranchida L, Prasad AS et coll: Primary acquired sideroblastic anemia preceding monoclonal gammopathy and malignant lymphoma. *Am J Med* 55:559-564 1973
99. Verloop MC et coll: Primary or essential sideroachrestic anemias: pathogenesis and therapy. *Acta Haemat* 27:129-145 1962
100. Weatherhall DJ, Pembrey ME, Hall EG: Familial sideroblastic anemia: problem of Xg and X chromosome activation. *Lancet* 2:744-748 1970
101. White JM, Brain MC, Ali MAM: Globin synthesis in sideroblastic anemia. α and β peptide chain synthesis. *Brit J Haematol* 20:263-275 1971
102. White JM, Sehli HS: Lead and the red cell. *Brit J Haematol* 30:133-138 1975

